



(19) Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



(11) Veröffentlichungsnummer: 0 534 246 A2

(12) EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(21) Anmeldenummer: 92115551.1

(51) Int. Cl. 5: C07C 233/80, A61K 31/165,
C07C 255/57, C07C 311/08,
C07C 217/58, C07C 311/21,
C07C 255/54, C07D 213/38,
C07D 295/096, C07D 295/135,
A61K 31/445

(30) Priorität: 26.09.91 DE 4132013

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
31.03.93 Patentblatt 93/13

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE FR GB IT LI NL PT SE

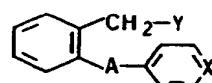
(71) Anmelder: BASF Aktiengesellschaft
Carl-Bosch-Strasse 38
W-6700 Ludwigshafen(DE)

(72) Erfinder: Lubisch, Wilfried, Dr.
E 7,25
W-6800 Mannheim 1(DE)
Erfinder: Schult, Sabine, Dr.

Heckerstrasse 10
W-6900 Heidelberg(DE)
Erfinder: Binder, Rudolf, Dr.
Ostpreussenstrasse 18
W-6520 Worms(DE)
Erfinder: Raschack, Manfred, Dr.
Donnersbergstrasse 7
W-6714 Weisenheim am Sand(DE)
Erfinder: Reinhardt, Roland, Dr.
Auf der Pirsch 2
W-6750 Kaiserslautern(DE)
Erfinder: Seemann, Dietmar, Dr.
Pater-Kolbe-Strasse 10
W-6907 Nussloch(DE)

(54) Benzylaminederivate und diese enthaltende Arzneimittel mit Antiarhythmischer Wirkung.

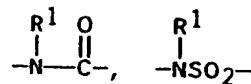
(57) Phenylbenzylamine der Formel I



I,

worin bedeuten:

A



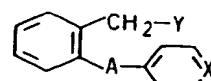
R¹ und -O(CH₂)m- (mit Bindung von N bzw. O an den 1,2-Phenlenring)
H und C₁-C₄-Alkyl,
X N und C-R²,
R² NO₂, CN, NHSO₂CH₃, CF₃, OCF₃ und

EP 0 534 246 A2

Die Erfindung betrifft neue substituierte Benzylaminderivate und diese als Wirkstoff enthaltende Arzneimittel.

Die Erfindung bezieht sich auf Benzylaminderivate der Formel I

5



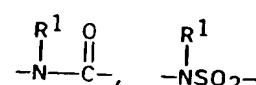
I,

10

worin bedeuten:

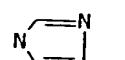
A

15



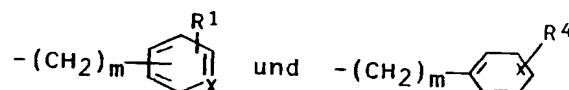
20 R¹ und -O(CH₂)_m- (mit Bindung von N bzw. O an den 1,2-Phenylenring)
 H und C₁-C₄-Alkyl,
 X N und C-R²,
 R² NO₂, CN, NHSO₂CH₃, CF₃, OCF₃ und

25



30 Y NR¹R³ und N(CH₂)_n,
 n 4, 5 und 6,
 R³ H, C₁-C₄-Alkyl,

35



40 m 1, 2 und 3 und
 R⁴ H, OCH₃ und C₁-C₄-Alkyl,
 sowie deren physiologisch verträglichen Salze.
 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auf verschiedenen konventionellen Wegen dargestellt werden.

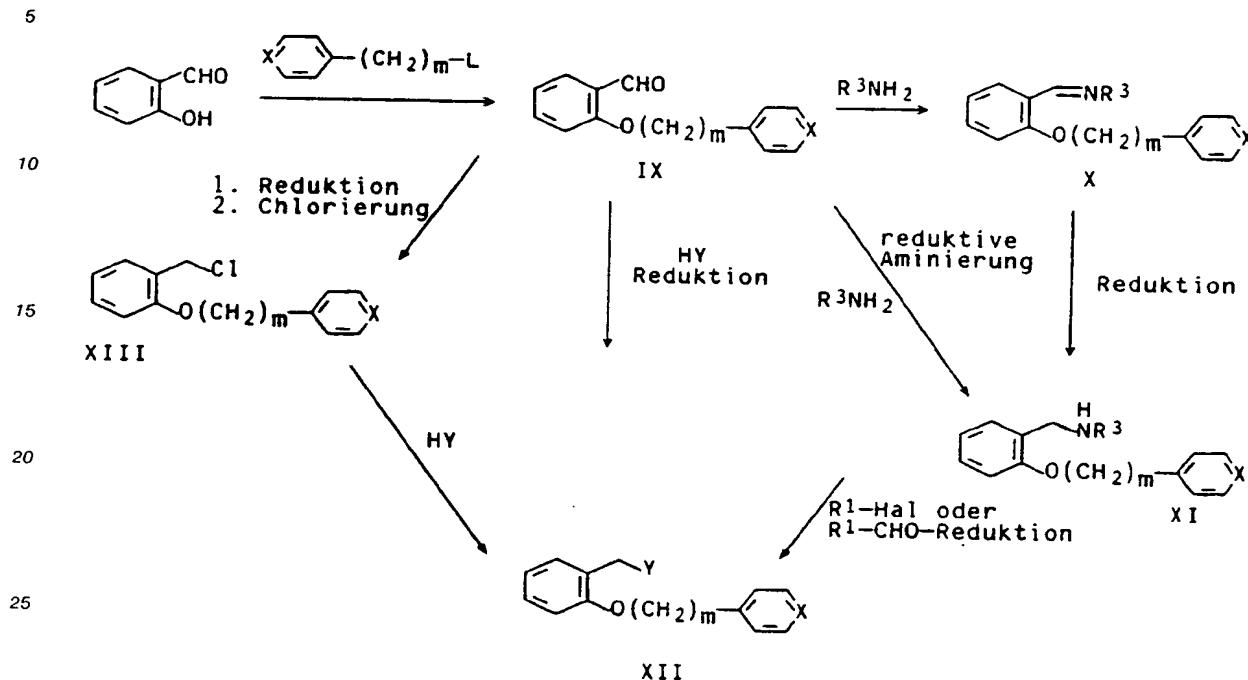
45 Entsprechend dem Schema 1 wird das Amin HY mit 2-Nitrobenzylchlorid II unter üblichen Bedingungen in polaren Lösungsmitteln, vorzugsweise Alkoholen, in Gegenwart von Basen wie Kaliumkarbonat und bei Temperaturen von ca. 25-100 °C alkyliert, wobei das Benzylamin III anfällt. III kann ebenso durch reduzierende Aminierung des 2-Nitrobenzaldehyds VI mit dem Amin HY in polaren Lösungsmitteln, vorzugsweise Alkoholen, in Gegenwart von Natriumcyanoborhydrid erhalten werden. III wird in konventioneller Weise zum
 50 Anilin IV reduziert, wobei als Reduktionsmittel Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Pd/Kohle, Pt/Kohle oder Raney-Nickel oder Reagenzien, die z.B. im Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Bd. 11/1, Kap. IV aufgelistet sind, z.B. Sn/HCl, Fe/HCl und Na₂S₂O₄, eingesetzt werden. IV wird

55

EP 0 534 246 A2

teln wie Natriumcyanborhydrid ausgeführt wird, mit HY zum Endprodukt XII umgesetzt werden.

Schema 2:



30 Bei der Reaktion des Aldehyds IX mit dem Amin R^3NH_2 , die in Alkoholen bei Temperaturen von 25 bis 100 °C ausgeführt wird, erhält man das Imin X, das durch Reduktion mit Natriumborhydrid in Lösungsmitteln wie Alkoholen das Amin XI ergibt. Die Überführung von XI in das Endprodukt XII erfolgt entweder durch 35 Alkylierung mit einem Halogenid R^1Hal ($Hal=$ Chlor, Brom und Jod) in polaren Lösungsmitteln wie Alkoholen oder Dimethylformamid bei Temperaturen von 25 bis 150 °C, oder durch reduktive Aminierung mit einem Aldehyd R^1CHO in Lösungsmitteln wie Alkoholen in Gegenwart von Reduktionsmitteln wie Natriumcyanborhydrid.

Das Benzaldehyd-Derivat IX kann durch Reduktion, bevorzugt mit Natriumborhydrid in Alkoholen, und anschließende Chlorierung mit oder ohne Lösungsmittel mit Chlorierungsmittern wie Thionylchlorid in das 40 Benzylchlorid XIII überführt werden. Die nachfolgende Alkylierung des Amins HY mit dem Chlorid XIII zur erfindungsgemäßen Verbindung XII erfolgt in Alkoholen oder Dimethylformamid in Gegenwart von Basen wie Kaliumkarbonat.

Gegebenenfalls werden die so erhaltenen Benzylaminiderivate in das Säureadditionssalz einer physiologisch verträglichen Säure übergeführt. Eine Zusammenstellung üblicher physiologisch verträglicher Säuren kann aus Fortschritte der Arzneimittelforschung, 1966, Birkhäuser Verlag, Bd. 10, S. 224 bis 285, Deutschland, Schweiz, entnommen werden.

Die Säureadditionssalze werden in der Regel in an sich bekannter Weise durch Mischen der freien Base oder deren Lösungen mit der entsprechenden Säure oder deren Lösungen in einem organischen Lösungsmittel, beispielsweise einem niederen Alkohol, wie Methanol, Ethanol oder Propanol, oder einem niederen Keton, wie Aceton, Methylethyketon oder Methylisobutylketon, oder einem Ether wie Diethylether, 50 Tetrahydrofuran oder Dioxan, erhalten. Zur besseren Kristallabscheidung können Mischungen der genannten Lösungsmittel verwendet werden. Darüber hinaus können pharmazeutisch vertretbare wässrige Lösungen von Säure-Additionsverbindungen der Benzylaminiderivate der Formel I durch Auflösen der freien Basen in einer wässrigen Säurelösung hergestellt werden.

Die erfindungsgemäßen Benzylaminiderivate stellen Antiarrhythmika der Klasse III dar. Zudem zeigen sie Affinität zum Sigma-Rezeptor und daher antipsychotische, anxiolytische, antikonvulsive und neuroprotektive Wirkung. Weiterhin wurde gefunden, daß die Verbindungen den ATP-sensitiven K-Kanal blockieren.

Die Erfindung betrifft daher weiter therapeutische Mittel zur topischen und vor allem systemischen Anwendung, die eine Verbindung der Formel I neben üblichen Trägerstoffen und/oder sonstigen galeni-

Bindung an Sigma-Rezeptor

Sigma-Rezeptoren wurden vor wenigen Jahren entdeckt. Sie eröffnen neue Möglichkeiten zur Therapie verschiedener Krankheiten (vgl. C.D. Ferris et al., J. Neurochemistry, 57 (3), 729-737 (1991)). Zum Beispiel

- 5 könnten Sigma-Liganden als Antipsychotika, Antikonvulsiva, Anxiolytika und Neuroprotektiva eingesetzt werden. Eine Reihe von beschriebenen Verbindungen wie Haloperidol und BMY 14802 zeigen Affinität zum Sigma-Rezeptor (B.L. Largent et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 2, 739-748 (1986)), wobei jedoch diese Vertreter auch Affinitäten zu anderen Rezeptoren wie den dopaminergen und serotoninergen Rezeptoren aufweisen. Es werden daher neue Vertreter mit spezifischer Wirkung auf die Sigma-Rezeptoren gesucht.
- 10 Die Affinitäten der erfundungsgemäßen Verbindungen zu den Sigma-Rezeptoren wurden anhand der Verdrängung von ^3H -Ditolylguanidin (Bindungsassay) gemessen.

Als Maß für die Potenz der Verbindungen wurden die Affinitätskonstanten K_i angegeben, die durch iterative Anpassungsprogramme aus den Verdrängungsexperimenten ermittelt wurden.

- Der verwendete Bindungsassay (Bindung von ^3H -Ditolylguanidin) erfaßt sogenannte 15 "Haloperidolsensitive-Sigma-Rezeptoren", die eine hohe Affinität zum Haloperidol, aber nur geringe Affinität zum Phencyclidin und zu Opoiden aufweisen.

Methoden:

20 a) Membranpräparation

Rattengroßhirne wurden in dem 10fachen Volumen Homogenisierungspuffer (50 mmol Tris-(hydroxymethyl)-amino-methan, 0,1 mmol Ethylenediamintetraacetat, pH = 7,7) mit einem Polytron-Homogenisator homogenisiert (20 sec.). Nach 15 Minuten Zentrifugation bei 40000 Umdrehungen/min wurde das 25 erhaltene Pellet resuspendiert und die Suspension erneut 15 Minuten lang mit 40000 Umdrehungen/min zentrifugiert. Das hierbei erhaltene Pellet wurde im 5fachen Volumen Homogenisierungspuffer resuspendiert und bis zur weiteren Verwendung in flüssigem Stickstoff eingefroren.

30 b) Sigma-Bindungstest

Testsubstanz und Membranen (0,3 mg Protein) wurden in 0,3 ml Inkubationspuffer (5 mmol Tris-(hydroxymethyl)-amino-methan, 0,1 mmol Ethylenediamintetraacetat, pH = 7,7) 45 Minuten bei 37 °C inkubiert. Nach Zugabe von 100 000 dpm ^3H -Ditolylguanidin (54,5 Ci/mmol) wurde noch 1 Stunde inkubiert. Die Membranen wurden über GF/B-Filter (dunn-Labortechnik, Asbach) filtriert und mit einem 37 °C warmen 35 Waschpuffer (5 mmol Tris(hydroxymethyl)-amino-methan, 0,1 mmol Ethylenediamintetraacetat, pH = 7,4) gewaschen. Die verbleibende Radioaktivität auf den Filtern wurde durch Flüssig-Scintillationszählung gemessen. Die Bindungsdaten wurden durch iterative Anpassungsprogramme analysiert.

40 ATP-abhängiger K^+ -Strom

An isolierten ventrikulären Myozyten des Meerschweinchens wurde der ATP-abhängige K^+ -Strom (A. Noma, Nature 305, 147-148 (1983)) mit der Patch-Clamp-Technik in der whole-cell-Konfiguration (O. P. Hamill et al., Pflügers Arch. 391, 85-100 (1981)) gemessen. Mit einer Spannungsrampe von -100 mV bis 60 mV wurde die I/V-Kurve des gesamten K^+ -Stromes der Ventrikelzellen aufgenommen. Der ATP-abhängige 45 K^+ -Strom wurde entweder mit Dinitrophenol (W.J. Lederer et al., J. Physiol. (London) 413, 329-349 (1989)) oder mit Cromakalim (D. Escande et al., Biochem. Biophys. Res. Comm. 154, 620-625 (1988)) aktiviert. Ein selektiver Blocker für den ATP-abhängigen K^+ -Strom in Ventrikelzellen und β -Zellen ist der Sulfonylharnstoff Glibenclamid (S.J.H. Ashcroft et al., Cellular Signalling 2, 197-214 (1990)). Für Glibenclamid konnte in vitro und in vivo antiarrhythmische bzw. antifibrillatorische Wirkung nachgewiesen werden (S.S. Bekheit et al., Am. Heart J. 119 (5), 1025-33 (1990); C.D. Wolleben et al., J. Mol. Cell. Cardiol. 21, 783-88 (1989)). Außerdem reduziert Glibenclamid die ischämische extracelluläre K^+ -Akumulation (S.S. Bekheit et al., loc. cit.). Diese Effekte zeigen ein antiarrhythmisches/antiischämisches therapeutisches Potential für K^+ _{ATP}-Kanal-Blocker. Da Glibenclamid eine wesentlich stärkere Wirkung an β -Zellen ausübt (S.J.H. Ashcroft et al., loc. cit.), eignet es sich nicht für kardiale Anwendungen. Neuartige Blocker dieses Ionenkanals sind daher 55 wünschenswert. Einen neuartigen, nicht Sulfonylharnstoff-artigen Blocker dieses Ionenkanals stellt das 5-Hydroxydekanoat dar, das aber erst bei einer Konzentration von ca. 100 μM Wirkung zeigt (J. Mol. Cell. Cardiol. 21, Suppl. 2, S. 9, 1989).

EP 0 534 246 A2

chlorid, gelöst in Methylenechlorid, zu, ließ 1 h röhren und trennte die organische Phase ab, die danach noch mit H₂O gewaschen, getrocknet und mit etherischer Chlorwasserstoff-Lösung versetzt wurde. Der beim Eindampfen erhaltene Rückstand wurde mit wenig Aceton aufgekocht. Man erhielt 2,9 g N-(2-(N,N-Benzylmethylaminomethyl)phenyl)-4-nitrobenzamidhydro-chlorid; Schmp. 230 °C.

5

Beispiel 2

3,0 g (12,5 mmol) des Produktes aus der Präparation 4 wurden mit 2,4 g (14,5 mmol) 4-Cyanbenzoylchlorid analog dem Beispiel 1 umgesetzt. Man erhielt 2,4 g 4-Cyano-N-(2-((N,N-methyl-(2-phenylethyl)-amino)methyl)phenyl)-benzamid. Schmp. 128 °C (Isopropanol).

Beispiel 3

3,0 g (12,5 mmol) des Produktes aus der Präparation 4 und 2,5 g (25 mmol) Triethylamin wurden in 15 100 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran gelöst. Bei 0-5 °C tropfte man 2,75 g (12 mmol) 4-Methansulfonylaminobenzylchlorid, gelöst in Tetrahydrofuran, zu. Man rührte 2-3 h und engte das Reaktionsgemisch anschließend i. Vak. ein. Der Rückstand wurde aus wenig Isopropanol umkristallisiert. Man erhielt 3,8 g 4-Methansulfonylamino-N-(2-((N,N-methyl-(2-phenylethyl)amino)-methyl)phenyl)benzamid. Schmp. 153 °C.

20 Beispiel 4

3,0 g (10,8 mmol) des Produktes aus der Präparation 6, 1,3 g (10,8 mmol) N,N-Benzylmethylamin und 2 g Kaliumkarbonat wurden analog der Präparation 1 umgesetzt. Das gewonnene Produkt wurde als Fumarat aus Ethanol kristallisiert. Man erhielt 4,1 g N,N,N-Benzylmethyl-(2-(4-nitrobenzyloxy)benzyl)-amin-fumarat. Schmp. 157 °C.

25 Beispiel 5

4,0 g (14,4 mmol) des Produktes aus der Präparation 6, 2,0 g (14,8 mmol) N,N-Methyl-(2-phenylethyl)-30 amin und 2 g Kaliumkarbonat wurden analog der Präparation 1 umgesetzt. Man erhielt 3,6 g N,N,N-Methyl-(2-(4-nitrobenzyloxy)benzyl)-(2-phenylethyl)aminhydrochlorid. Schmp. 195 °C.

Beispiel 6

35 3,0 g (12,7 mmol) 2-(4-Cyanobenzyloxy)benzaldehyd, 1,7 g (12,7 mmol) und 0,76 g (12,7 mmol) Eisessig wurden in iso-Propanol gelöst und bei Raumtemperatur gerührt. Man gab portionsweise 0,8 g (12,7 mmol) Natriumcyanoborhydrid zu und rührte weitere 16 h. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch im Vakuum eingeengt, der Rückstand zwischen 2 M Natronlauge und Ether verteilt und die organische Phase getrocknet. Die Etherphase wurde mit etherischer Chlorwasserstoff-Lösung versetzt und das ausgefallene 40 Produkt aus iso-Propanol umkristallisiert. Man erhielt 2,4 g N,N,N-(2-(4-Cyanobenzyloxy)benzyl)-methyl-(2-phenylethyl)-amin-hydrochlorid. Schmp. 185 °C.

Beispiel 7

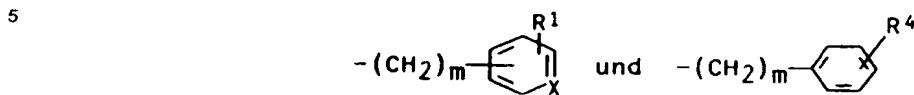
45 Zu 2,4 g (7,0 mmol) des Produktes aus der Präparation 7, das in 100 ml Ethanol gelöst wurde, gab man bei Raumtemperatur portionsweise 0,27 g (7,1 mmol) Natriumborhydrid. Man rührte 16 h und engte anschließend das Reaktionsgemisch im Vakuum ein. Der Rückstand wurde zwischen Methylenchlorid und Wasser verteilt, die organische Phase getrocknet und im Vakuum eingeengt. Man erhielt 2,5 g N,N-(2(4-Cyanobenzyloxy)-benzyl-(2-(4-pyridyl)ethyl)amin.
50 ¹H-NMR (D₂O) δ = 3.2-3.8(4H); 4.4(s,2H); 5.3(s,2H); 7.1(2H); 7.3-7.8(6H) und 8.8(2H) ppm.

Beispiel 8

2,4 g (7 mmol) des Produktes aus Beispiel 7, 3 g 37 %iger Formal in-Lösung, 0,42 g Eisessig und 0,46 55 g Natriumcyanoborhydrid wurden analog Beispiel 6 umgesetzt. Das ausgefallene Öl wurde als Oxalat aus Aceton kristallisiert. Man erhielt 1,6 g N,N,N-(2-(4-Cyanobenzyloxy)benzyl)methyl-(2-(4-pyridyl)ethyl)-aminoxalat. Schmp. 161-162 °C.

EP 0 534 246 A2

n 4, 5 und 6,
R³ H, C₁-C₄-Alkyl,



10 m 1, 2 und 3 und
R⁴ H, OCH₃ und C₁-C₄-Alkyl,
sowie deren physiologisch verträglichen Salze.

- 15
2. Arzneimittel zur systemischen Anwendung, das pro Einzeldosis neben üblichen galenischen Hilfsstoffen als Wirkstoff 0,1 bis 50 mg/kg Körpergewicht einer Verbindung nach Anspruch 1 enthält.
 3. Arzneimittel zur topischen Anwendung, das neben üblichen galenischen Hilfsstoffen als Wirkstoff 0,001 bis 0,1 Gew.% einer Verbindung nach Anspruch 1 enthält.

20

25

30

35

40

45

50

55



(19) Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



(11) Veröffentlichungsnummer: 0 534 246 A3

(12) EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(21) Anmeldenummer: 92115551.1

(51) Int. Cl. 5, C07C 233/80, A61K 31/165,
C07C 255/57, C07C 311/08,
C07C 217/58, C07C 311/21,
C07C 255/54, C07D 213/38,
C07D 295/096, C07D 295/135,
A61K 31/445

(30) Priorität: 26.09.91 DE 4132013

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
31.03.93 Patentblatt 93/13

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE FR GB IT LI NL PT SE

(88) Veröffentlichungstag des später veröffentlichten
Recherchenberichts: 02.06.93 Patentblatt 93/22

(71) Anmelder: BASF Aktiengesellschaft
Carl-Bosch-Strasse 38
W-6700 Ludwigshafen(DE)

(72) Erfinder: Lubisch, Wilfried, Dr.
E 7,25

W-6800 Mannheim 1(DE)

Erfinder: Schult, Sabine, Dr.

Heckerstrasse 10

W-6900 Heidelberg(DE)

Erfinder: Binder, Rudolf, Dr.

Ostpreussenstrasse 18

W-6520 Worms(DE)

Erfinder: Raschack, Manfred, Dr.

Donnersbergstrasse 7

W-6714 Weisenheim am Sand(DE)

Erfinder: Reinhardt, Roland, Dr.

Auf der Pirsch 2

W-6750 Kaiserslautern(DE)

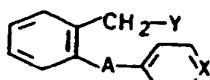
Erfinder: Seemann, Dietmar, Dr.

Pater-Kolbe-Strasse 10

W-6907 Nussloch(DE)

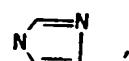
(54) Benzylaminederivate und diese enthaltende Arzneimittel mit Antiarrhythmischer Wirkung.

(57) Phenylbenzylamine der Formel I



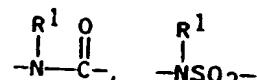
I,

X N und C-R²,
R² NO⁶, CN, NHSO⁶CH⁷, CF⁷, OCF⁷ und

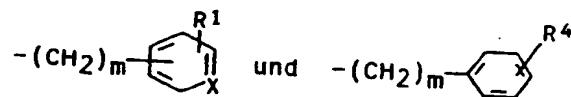


worin bedeuten:

A



Y NR¹R³ und N(CH⁶)_n,
n 4, 5 und 6,
R³ H, C⁵-C⁸-Alkyl,



m 1, 2 und 3 und
R4 H, OCH⁷ und C⁵-C⁸-Alkyl,

und -O(CH⁶)m- (mit Bindung von N bzw.
O an den 1,2-Phenylenring)

R¹ H und C⁵-C⁸-Alkyl,

EP 0 534 246 A3



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung

EP 92 11 5551-

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE									
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrift Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl.5)						
A	EP-A-0 164 865 (THE UPJOHN COMPANY) * Ansprüche 1,2; Seite 3, Zeile 9 - Zeile 11; Seite 64, Tabelle 5, Beispiel 11 - 13 * ---- DE-A-2 047 677 (MERCK & CO.) * Seite 4, Zeile 16 - Seite 5, Zeile 7; Ansprüche 14-18 *	1-3 ----	C07C233/80 A61K31/165 C07C255/57 C07C311/08 C07C217/58 C07C311/21						
			RECHERCHIERTE SACHGEBiete (Int. Cl.5)						
			C07C C07D						
<p>Der vorliegende Recherchebericht wurde für alle Patentansprüche erstellt</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 33%;">Recherchierort</td> <td style="width: 33%;">Abschlußdatum der Recherche</td> <td style="width: 34%;">Prüfer</td> </tr> <tr> <td>DEN HAAG</td> <td>08 APRIL 1993</td> <td>SEUFERT G.H.</td> </tr> </table> <p>KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE</p> <p>X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur</p> <p>T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Abschlußdatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument</p>				Recherchierort	Abschlußdatum der Recherche	Prüfer	DEN HAAG	08 APRIL 1993	SEUFERT G.H.
Recherchierort	Abschlußdatum der Recherche	Prüfer							
DEN HAAG	08 APRIL 1993	SEUFERT G.H.							